

Z Rheumatol 2016 · 75:451–458
 DOI 10.1007/s00393-016-0083-5
 Online publiziert: 4. Mai 2016
 © The Author(s) 2016. This article is available
 at SpringerLink with Open Access

Redaktion

U. Lange, Bad Nauheim
 G. Schett, Erlangen



CrossMark

B. Obermayer-Pietsch · V. Schwetz

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, Österreich

Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung

Biochemische Serummarker des Knochenstoffwechsels können alle systemisch messbaren Substanzen sein, die in die Knochenaktivität involviert sind. Sowohl Serum/Plasma als auch Harnmessungen wurden unter diesem Aspekt getestet, wobei der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von Messmethoden aus dem Blut in den letzten Jahren der Vorzug gegeben wurde. Vor allem Eiweiße aus Kollagenen und ihre Metaboliten, knochenspezifische Enzyme und Elektrolyte, aber auch das weite Spektrum von kalziotropen Hormonen haben Einzug in die (Routine-)Labordiagnostik gehalten (▣ Abb. 1).

Zahlreiche Neuerungen haben in den letzten Jahren zu einer zunehmenden klinischen Verwendung von Biomarkern des Knochenstoffwechsels geführt und wurden in Studien gut dokumentiert. Standardisierung und technische Machbarkeit haben sich in vielen Labors bewährt. Aus der großen Vielfalt an möglichen Parametern haben sich allerdings einige wenige als besonders brauchbar im Alltag und in der täglichen Praxis erwiesen, die im Folgenden beschrieben und diskutiert werden sollen.

Welche Biomarker kommen für den Routinegebrauch infrage?

Kalziotrope Hormone

Der Knochenstoffwechsel kann nicht ohne die Kenntnis der aktuellen kalziotropen Hormone interpretiert werden. Aufgrund der bekannten Inzidenz von bis zu 70 % Vitamin-D-Mangel in der

europäischen Bevölkerung mit jahreszeitlichen und subgruppenspezifischen Schwankungen [8] sollte eine evtl. Verminderung des Vitamin-D-Status mit möglichen Konsequenzen bis hin zur Osteomalazie bei jedem individuellen Patienten bekannt sein.

Parathormon

Das Parathormon (PTH) ist seit den 1920er-Jahren bekannt. Dieses Hormon der Nebenschilddrüsen besteht in seiner intakten Form (iPTH) aus 84 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 9,4 kDa. Es steigert die Kalziumkonzentration im Blut über die PTH-Rezeptoren in vielen Geweben des Körpers. Die Halbwertszeit beträgt etwa 4 min. PTH wird in sekretorischen Granula der Nebenschilddrüsenzellen gelagert und über die Zellmembran abgegeben, wenn die Blutkalziumkonzentration abfällt. Dabei gibt es auch N-terminale und C-terminale Fragmente nach intrazellulärer Degradation, die in den modernen Assays für iPTH nicht mehr mit erfasst werden. Für die PTH-Fragmente gibt es eigene Assays, basierend u. a. auf den Empfehlungen der National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) [22].

Praxis: Die Messung von PTH spielt nicht nur in der täglichen Routine von Endokrinologen und Nephrologen eine Rolle, sondern ist durchaus für weitere Disziplinen wichtig. Die gängigen Assay-Entwicklungen zur Messung von iPTH haben valide Messmethoden ermöglicht, die eine nur geringe Variabilität zwischen

den Labors bezüglich Stabilität und Referenzwerten zeigen.

Vitamin D

25(OH)-Vitamin D. Vitamin D ist ein Secosteroid, dessen Struktur dem Testosteron, Cholesterin und Cortisol ähnelt. Das Molekulargewicht für Vitamin D₂ (Calciferol, gebildet bei 260 nm aus Ergosterol) beträgt 396,6 Da, für Vitamin D₃ (Cholecalciferol, gebildet über UVB-Strahlung aus dem Provitamin-7-Dehydrocholesterol in der Haut) 384,6 Da.

» Vitamin D ist von großer Bedeutung für die Knochengesundheit

Die Rolle des Vitamin D für die Knochengesundheit ist seit Jahrzehnten unbestritten. Mittlerweile ist bekannt, dass alle Gewebe des Körpers Vitamin D über Rezeptoren umsetzen können und dass 1,25(OH)₂-Vitamin D offenbar lokal in den Zellen gebildet wird und eine wichtige Funktionen als Hormon hat. Systemische 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel wurden mit zahlreichen Erkrankungen wie Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Hormonveränderungen und Infektionen assoziiert, allerdings gibt es neben möglichen kausalen Zusammenhängen auch indirekte Assoziationen [8]. Ein Vitamin-D-Mangel wurde u. a. als 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel von <20 ng/ml definiert und ist in der Bevölkerung – besonders bei verminderter Sonnenein-

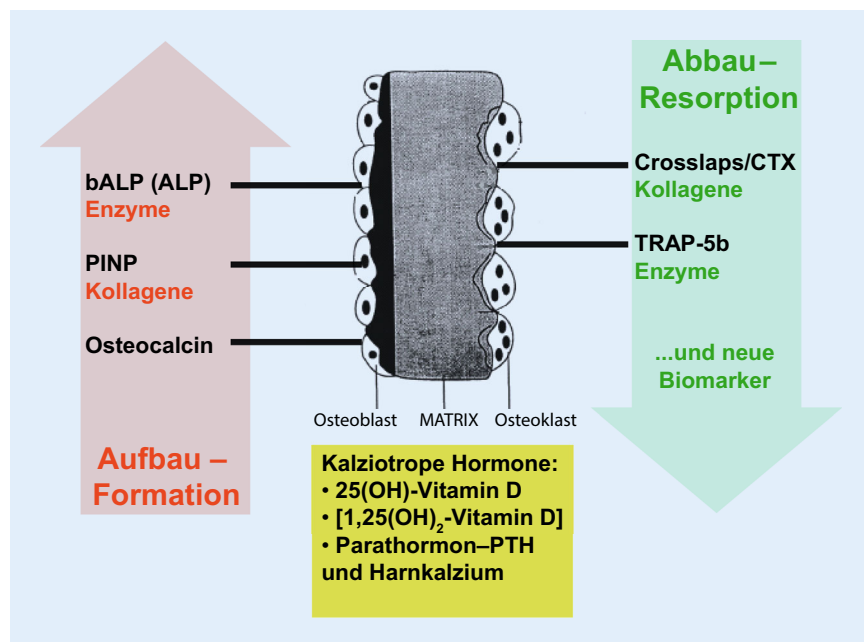


Abb. 1 ▲ Schema der Knochenbiomarker: Aufbau/Formationsmarker, Abbau/Resorptionsmarker und kalzitrope Hormone. *bALP* knochenspezifische („bone-specific“) alkalische Phosphatase, *ALP* alkalische Phosphatase, *PINP* Propeptid-Typ-1-Kollagen, *CTX* Crosslaps (β-Crosslaps), *TRAP-5b* tartrate resistente saure Phosphatase Typ 5b, *PTH* Parathormon

strahlung – sehr häufig. Mittlerweile ist auch bekannt, dass genetische Determinanten des Vitamin-D-Spiegels wie Varianten des Vitamin D bindenden Globulins (VDBP) einen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben [20].

Die Messung von 25(OH)-Vitamin D wurde in den letzten Jahren stark verbessert und wird gegenwärtig über das Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS) international kontrolliert. Breite Standardisierungsprogramme laufen (z. B. das Vitamin D Standardization Program (VDSP), unter od.nih.gov/Research/vdsp.aspx). Die Messeinheiten sind ng/ml in Europa und nmol/ml in den USA (Konversion: ng/ml × 2,496 = nmol/l), wobei die jeweiligen Grenzwerte in den Publikationen und Empfehlungen unbedingt beachtet werden müssen.

Praxis: 25(OH)-Vitamin D ist der wichtigste Parameter in der Vitamin-D-Diagnostik. Die gängigen Laboranalysen auf immunologischer oder massenspektrometrischer Basis können einen Vitamin-D-Mangel meist suffizient nachweisen und die Initialdiagnostik bzw. die Verlaufskontrollen unter allfälliger Supplementierung gut monitorisieren.

1,25(OH)₂-Vitamin D. Kalzitriol, synonym mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol oder 1,25(OH)₂-Vitamin D₃, ist die hormonell hochaktive Form von Vitamin D. Seine Wirkung beruht u. a. auf der vermehrten Kalziumaufnahme aus dem Darm, der verminderten renalen Ausscheidung und der vermehrten Kalziumabgabe aus dem Knochen und wird sehr spät bei Vitamin-D-Mangel reduziert. Daher zeigt die Messung von 25(OH)-Vitamin D die Körperspeicher von Vitamin D besser an als 1,25(OH)₂-Vitamin D₃. Hohe Spiegel von 1,25(OH)₂-Vitamin D wurden bei Sarkoidose, idiopathischer Hyperkalzurie oder paraneoplastischen Hyperkalzämien gefunden.

» CTX sind die derzeit am weitesten verbreiteten Serumbiomarker für den Knochenstoffwechsel

Aufgrund der aufwendigen Extraktionsverfahren war 1,25(OH)₂-Vitamin D lange ein messtechnisch schwieriger Parameter. Neue automatisierte Assays und

massenspektrometrische Messungen haben die Analysen deutlich erleichtert.

Praxis: 1,25(OH)₂-Vitamin D wirkt meist im subzellulären Bereich, sodass Serumspiegel häufig die parakrinen und autokrinen Effekte nicht gut repräsentieren. Bei einigen Patienten, wie z. B. Nierenkranke mit eingeschränkter 1α-Hydroxylase-Aktivität, Sarkoidose oder unklaren Hyperkalzämien, kann die Messung von 1,25(OH)₂-Vitamin D notwendig sein. Für die Abschätzung des Vitamin-D-Pools eines individuellen Patienten ist allerdings die Analyse von 25(OH)-Vitamin D sinnvoll.

Kollagene als Biomarkermoleküle

Für die organische Matrix ist Kollagen ein wichtiges Bauelement im menschlichen Gewebe. Mehr als 90 % sind dabei Kollagen Typ 1 aus kleinen, nichtsterischen Aminosäuren (z. B. Glycin), die sich in langen Ketten (Helices) mit Lysin- und Hydroxylysin-Verbindungen zu Triple-Strukturen vernetzen. Sowohl Leber- als auch Nierenfunktion sind in der Interpretation von Serumspiegeln von Kollagenmetaboliten wichtig, weil sowohl Bildung, Speicherung als auch Abbau der Kollagene dabei wesentlich mit gesteuert werden.

Serum-Crosslaps (CTX, β-Crosslaps, Crosslinks)

C- und N-terminale Stoffwechselprodukte des Kollagens sind stabile Indikatoren für den Knochenstoffwechsel. Dabei sind Serum-Crosslaps (carboxyterminale Kollagen-Crosslinks, „CTX or β [beta]-CTX“, 8,5 kDa) und ihr N-terminales Gegenstück („N-terminal type 1 collagens“ [NTX]) bekannte Spaltprodukte des Kollagens. Während NTX vorwiegend in der Vergangenheit aus dem Harn gemessen wurden, sind CTX die derzeit am weitesten verbreiteten Serumbiomarker für den Knochenstoffwechsel und in zahlreichen Studien untersucht worden. Sie sind sogar bei Raumtemperatur sehr stabil – eine Probe kann daher gut versandt werden. Ein zirkadianer Rhythmus und Veränderungen nach Nahrungsaufnahme sind bekannt, was standardisierte Abnahmebedingungen nahelegt.

Erhöhte CTX-Spiegel zeigen eine erhöhte Knochenresorption und vice versa einen verminderten Knochenumsatz z. B. unter antiresorptiver Medikation an. Alters- und geschlechtsdefinierte Normbereiche sind evaluiert worden. Der Therapieerfolg, gemessen an der Biomarkerveränderung u. a. bei oralen Bisphosphonat-Therapien, wurde bezüglich Respondern und Nonrespondern kürzlich untersucht. Die TRIO-Studie [13] zeigte, dass das Erreichen einer bestimmten Biomarkerveränderung auch mit einer entsprechenden Verbesserung der Knochendichte verbunden war. (Für die „kleinste signifikante individuelle Änderung“ [„least significant change“, LSC] und das Erreichen eines entsprechenden Referenzbereiches [„reference interval“, RI] s. Abschnitt „Interpretation der Ergebnisse“).

Praxis: Die Bedeutung von CTX-Werten für die Interpretation von Knochenstoffwechsel und Therapieansprechen auf Osteoporosetherapeutika hat seit den Standardisierungsmaßnahmen und der Erstellung validierter Referenzbereiche weiter zugenommen. Kosten, Verfügbarkeit und praktische Anwendung sind für diesen Parameter bereits durchaus ausgereift.

Serumprokollagene (PINP und PICP)

Propeptide des Typ-1-Prokollagens sind Marker des Knochenaufbaus mit jeweils C- und N-terminalen Molekülen, darunter PICP (Prokollagen-Typ-I-C-terminales Propeptid, 100 kDa) und PINP (Prokollagen-Typ-I-N-terminales Propeptid, 53 kDa). Beide Peptide werden in äquimolaren Mengen bei der Knochenformation gebildet und sind im Serum stabil. PINP wird in Routinelabors bereits breiter angewandt, weil es gut reproduzierbar ist und international standardisiert wurde, so z. B. über die TRIO-Studie, bei der die Reduktion von vertebrealen Frakturen parallel zur Reduktion des PINP und der antiresorptiven Biomarker (CTX) nachweisbar war [13].

Während Biomarker des Knochenstoffwechsels wie Serum-CTX, aber auch PINP unter antiresorptiver Therapie typischerweise reduziert werden, gibt es zahlreiche Studienergebnisse für einen

Anstieg der Formationsmarker wie PINP unter osteoanaboler Therapie, die damit das Ansprechen des Knochenstoffwechsels auf etwa eine Teriparatid-Therapie dokumentieren. PICP hat demgegenüber weniger Bedeutung erlangt, ist für spezielle Fragestellungen (auch aus dem nichtosteologischen Bereich) allerdings weiterhin interessant.

Während des Kollagenabbaus werden Stoffwechselprodukte des Kollagens in Leberzellen aufgenommen, daher hat die Leberfunktion einen Einfluss auf die Serumspiegel – ebenso ist eine eingeschränkte Nierenfunktion ein Hindernis für die Ausscheidung von Kollagenmarkern. Somit ist die Kenntnis von Leber- und Nierenfunktion für die Interpretation wichtig.

Praxis: Die Verwendung von Formationsmarkern des Knochenstoffwechsels wie PINP lässt gute Rückschlüsse auf osteoanabole Vorgänge der Kollagenmatrix zu und ist daher für die Diagnostik eines erhöhten Knochenstoffwechsels und als Monitoring von osteoanabolen Therapien geeignet. Standardisierung, Stabilität und einfache Testung tragen zur weiteren Verbreitung dieser Analysen bei.

Weitere Kollagenmoleküle im Knochenstoffwechsel

Kaum mehr als Biomarker verwendet werden kurze Kollagenfragmente wie Pyridinoline (PYD) und Desoxypyridinoline (DPD), die ebenfalls beim Abbau des reifen Kollagens entstehen, oder längere Kollagenprodukte wie das ICTP (C-terminale Telopeptid des Typ-I-Kollagens) bzw. die initial oft gemessenen Aminosäuren Hydroxyprolin, Hydroxylysin und glykosylierte Moleküle – Letztere u. a. aufgrund bekannt starker Interferenzen mit Aminosäuren aus der Ernährung.

Enzyme des Knochenstoffwechsels

Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP 5b)

Die tartratresistente saure Phosphatase („tartratresistant acid phosphatase“, TRAP) Typ 5b ist ein monomeres Metalloenzym aus Osteoklasten-aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen. TRAP 5b hat ein Molekulargewicht von

Z Rheumatol 2016 · 75:451–458
DOI 10.1007/s00393-016-0083-5
© The Author(s) 2016

B. Obermayer-Pietsch · V. Schwetz

Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung

Zusammenfassung

Laborwerte von Stoffwechselprodukten des Knochens und Mineralstoffwechsels können eine wesentliche Rolle in der Beurteilung von Osteoporosepatienten im Diagnostikprozess und in der Therapieauswahl sowie -beurteilung spielen. Neueste Daten zu Therapiestudien mit dem Aspekt des Therapieansprechens geben uns Werkzeuge an die Hand, den Erfolg einer pharmakologischen Osteoporosetherapie individuell für jeden Patienten zu beurteilen und sogar die Knochendichtewerte nach Therapie abschätzen zu können.

Schlüsselwörter

Biomarker · Osteoporose · Labor · Monitoring · Therapie

Biochemical markers of bone metabolism and their importance

Abstract

Laboratory analyses of biochemical markers for bone and mineral metabolism can play a key role in the assessment of patients with osteoporosis. They may help to assess bone turnover in the diagnostic work-up and aid decision-making as well as selection of pharmaceutical therapy options. Recent publications on therapy response have shown that biochemical markers of bone turnover are valuable tools for the evaluation of therapy success in individual osteoporosis patients and the assessment of bone mineral density gain during therapy.

Keywords

Biomarkers · Osteoporosis · Laboratory analyses · Monitoring · Therapy

etwa 35 kDa und eine optimale Aktivität unter sauren Bedingungen mit den Isoenzymen 5a und 5b (Letzteres mit 10-fach höherer Aktivität). Das Enzym ist spezifisch für Osteoklasten und wird durch RANKL („receptor activator of NF- κ B ligand“) aktiviert.

Da das Enzym nicht von der Nierenfunktion abhängig ist, kann seine Mes-

sung bei Personen mit renaler Einschränkung und evtl. renaler Osteodystrophie eingesetzt werden [6] und repräsentiert u. a. die Zahl der Osteoklasten.

Praxis: Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Messung von TRAP 5b als Resorptionsmarker eine Alternative zu den dabei veränderten Kollagenmarkern sein. Allerdings ist aufgrund der eingeschränkten Stabilität des Moleküls ein gekühlter Transport der Probe sicherzustellen.

Alkalische Phosphatase und knochenspezifische alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (ALP) und ihr Knochenisoenzym, die knochenspezifische alkalische Phosphatase („bone specific ALP“ oder bALP) gehören zur Gruppe der membrangebundenen ALP, die in allen Geweben des Körpers vorkommen, mit einem Molekulargewicht von ca. 140 kDa. Die Isoformen unterscheiden sich durch ihre Glykosylierung. Weitere Isoformen kommen in der Leber, dem Gallensystem, der Niere und u. a. der Plazenta vor. Im Knochen werden sie von Osteoblasten während der Knochenformation gebildet, wobei Leber- und Knochenisoenzyme sich im Normalfall die Waage halten und unabhängig von der Nierenfunktion sind.

Das Enzym ist auch bei den seltenen hereditären Hypophosphatasien wichtig [24], wobei die Ausprägung der Symptome von der Art der speziellen Alkalische Phosphatase-Mutationen abhängt.

Praxis: Im Allgemeinen lassen Messungen der Gesamtaktivität der ALP bei Leber-gesunden Personen einen direkten Rückschluss auf die Knochenaktivität zu. Routinemessungen der ALP sind daher ein möglicher Hinweis auf die Knochenformation wie u. a. bei der Osteomalazie. Die knochenspezifische Isoform bALP ist als Formationsmarker analog zur TRAP 5b als Resorptionsmarker eine diagnostische Alternative bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Osteocalcin

Osteocalcin (OC) ist das häufigste nicht-kollagene knochenspezifische Protein („gamma-carboxyglutamic acid-containing protein“, BGLAP) mit 49 Amino-

säuren. Die OC-Synthese ist abhängig von Vitamin D und Vitamin K. OC ist an die Knochenmatrix gebunden, aber 20–30 % gelangen auch in die systemische Zirkulation und sind ein Biomarker der Knochenformation während der Osteoblastenentwicklung.

Osteocalcin war einer der ersten Biomarker für den Knochenstoffwechsel und hat weitere Wirkungen im Glukose- und wahrscheinlich auch im Steroidstoffwechsel [18], die hinsichtlich ihrer Bedeutung ausgelotet werden.

Praxis: Osteocalcin wurde in vielen Studien als Knochenformationsmarker untersucht – seine Messung wird von zahlreichen Labors ergänzend angeboten.

Neue und seltenere Knochenstoffwechselmarker

Mit der Entdeckung von neuen Stoffwechselwegen im Knochen wurden weitere Substanzen als Biomarker des Knochens ins Spiel gebracht. Viele davon sind noch in klinischer Erprobung oder derzeit wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Dazu zählt die Messung von RANKL und Osteoprotegerin (OPG) einem Mitglied der Tumour-necrosis-factor (TNF)-Rezeptor-Familie. Die zentrale Bedeutung dieser Regulatoren des Knochenstoffwechsels ist bekannt und spielt in der Osteoimmunologie, aber auch bei vielen entzündlichen Erkrankungen und darüber hinaus eine große Rolle. Das klinische Potenzial für die Messung von RANKL/OPG wurde in mehreren Studien getestet, die Analysen haben sich für die tägliche Praxis allerdings nicht durchgesetzt.

„Fibroblast growth factor 23“ (FGF23) ist ein Phosphatonin aus der Fibroblast-growth-factor (FGF)-Familie und für den Phosphatstoffwechsel wichtig. Aktivierende Mutationen des FGF23 führen zu renalem Phosphatverlust u. a. bei autosomal-dominanter hypophosphatämischer Osteomalazie [16]. FGF23 wird aber auch bei tumorinduzierter Osteomalazie erhöht gefunden, während eine verminderte Aktivität erhöhte Phosphat Spiegel und eine Tumorkalzinoze bewirken kann.

Wnt-assoziierte Proteine und Rezeptoren haben wichtige Funktionen im Knochenstoffwechsel („Wnt signalling“), darunter sezernierte Frizzled-related-Proteine wie SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4 oder SFRP5 mit einem Molekulargewicht von ca. 35 kDa. Ihre Bedeutung wird mit neuen Erkenntnissen zu Kalzifizierung und Knochenstoffwechsel noch steigen.

Dickkopf-1 (DKK1), ebenfalls aus der Wnt-Kaskade, ist ein weiteres Protein mit 2 Cystein-reichen Teilen, das mit der Knochenmasse assoziiert ist, aber auch bei Metastasenbildung vermehrt nachgewiesen wird [7].

Sclerostin ist als Inhibitor der Knochenformation ein weiteres wichtiges Mitglied des Wnt-Signalweges und wird von Osteozyten produziert. Zahlreiche neue Daten verbinden Sclerostin mit physikalischer Aktivität, Altern oder Hormonveränderungen [19]. Die jüngst untersuchten Anti-Sclerostin-Antikörper haben einen neuen Fokus der osteoanabolen Osteoporosetherapie gebracht. Unter Bisphosphonat-Therapie fand sich keine größere Veränderung von Sclerostin, u. a. weil Osteozyten hier wenig involviert sind, wohl aber unter Östrogensersatztherapie [12] und Teriparatid [5]. Die klinische Verwendung von Sclerostin und anderen Molekülen im Wnt-Signalweg wird von zukünftigen osteoanabolen und onkologischen Therapien und deren Monitoring abhängen. Derzeit wird der Parameter weiter untersucht.

Cathepsin K ist eine lysosomale Cysteinprotease, ein Enzym im sauren Bereich, das von Osteoklasten ausgeschieden wird. Seine Verwendung im klinischen Alltag könnte zukünftig an pharmazeutische Interventionen gebunden werden.

„Bone sialoprotein“ (BSP) ist als Glykopeptid eine Matrixkomponente mineralisierter Gewebe (etwa 8 % der nicht-kollagenen Proteine des Knochens) mit einem Molekulargewicht von 33–80 kDa und derzeit in wissenschaftlichen Fragestellungen in Verwendung.

Osteonectin (auch „secreted acidic cysteine-rich protein“, SPARC) ist ein saures Glykoprotein im Knochen mit einem Molekulargewicht von 43 kDa und wird während der Knochenformati-

Hier steht eine Anzeige.



on von Osteoblasten ausgeschieden, um die Mineralisierung zu unterstützen, hat aber auch weitere Eigenschaften in der Kalzifizierung von Gewebe, der Angio- und Adipogenese und wird gegenwärtig weiter untersucht.

Ganz neu ist eine Molekülklasse, die zusätzlich zu bekannten Proteinmolekülen im Serum kürzlich beschrieben wurde: stabile kurzkettige nicht kodierende RNAs (Ribonukleinsäuren), sog. microRNAs, die potenzielle neue Biomarker für spezifische Knochenkrankungen sein könnten [21].

Allgemeine Bedingungen für die Verwendung von Biomarkern des Knochenstoffwechsels

Präanalytik

Eine sinnvolle Messung von Biomarkern des Knochenstoffwechsels beginnt mit der Selektion der Parameter bezogen auf die klinische Situation des Patienten, die Verfügbarkeit und die potenziellen Kosten, aber auch mit der Vorbereitung des Patienten bei der Probenentnahme und der Verarbeitung der Probe. Die labor-technische Durchführung der Messung, die Validierung und Interpretation der Daten schließen diesen Prozess ab, sind aber von dieser Präanalytik abhängig. Dazu zählen zirkadiane Rhythmen, die für PTH, aber auch für die meisten Formations- und Resorptionsmarker in unterschiedlichem Ausmaß bekannt sind, z. B. für CTX etwa 40 % im Tagesverlauf, unabhängig von Menopause, Knochenmasse oder Immobilisierung [15]. Die höchsten Spiegel werden meistens nach der Schlafphase erreicht, daher sollte eine Blutabnahme am besten morgens nüchtern durchgeführt werden, für individuelle Patienten aber stets an wiederkehrend gleichen Tageszeiten.

» Blutabnahmen sollten am besten morgens nüchtern durchgeführt werden

Die Abhängigkeit der Knochenbiomarker von der Ernährung ist seit Längerem bekannt. Die Knochenresorption wird durch Nahrungsaufnahme über

intestinale Hormone stark reduziert, unabhängig von Alter und Geschlecht. Sowohl exogene als auch endogene Insulinstimulation reduziert die Resorptionsparameter um etwa 50 %, was allerdings nur einem Teil der Reduktion bei Nahrungsaufnahme entspricht [3]. Daher sollten Probenentnahmen für Knochenbiomarker bei nüchternen Patienten durchgeführt werden.

Die Stabilität der Knochenstoffwechselmarker hängt von ihrer Molekülstruktur und Größe ab. Mittlerweile gibt es genaue Daten dazu – wobei kollagene Parameter stabiler als Enzyme sind und kleinere Moleküle stabiler als größere. Kreuzreaktionen mit Abbauprodukten können dabei falsche Messwerte hervorrufen. PINP und CTX sind für mindestens 48 h bei Raumtemperatur stabil, 7 Tage bei 2–8 °C, für eine längere Aufbewahrung von über 6 Monaten empfehlen Assay-Hersteller Temperaturen von –20 bis –80 °C [10].

Interpretation der Ergebnisse

Definierte Messtechniken und die richtige Interpretation der Ergebnisse in Zusammenhang mit patientenbezogenen Faktoren und Umwelteinflüssen sind wichtige, nicht nur auf die Knochenbiomarker bezogene Größen bei der Verwendung dieser Laborwerte.

Seit einigen Jahren wird auf die Standardisierung der Messtechniken und Assays großen Wert gelegt. Im Jahr 2011 haben die Internationale Osteoporosis Foundation (IOF) und die Internationale Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group (IFCC) die beiden Parameter PINP und CTX als sinnvolle Marker bei Osteoporosestudien vorgeschlagen [23]. Neue Referenzwerte für diese beiden Marker wurden rezent definiert [2, 11] und werden für alle wichtigen Knochenbiomarker mit internationaler Beteiligung evaluiert. So unterliegt 25(OH)-Vitamin D einem Standardisierungsprogramm, bezogen auf Bioverfügbarkeit und Detektion von Metaboliten.

Therapeutische Einflüsse sind besonders wichtig in der Interpretation der Ergebnisse von Knochenstoffwechselmarkern. Während unter antiresorptiver

Therapie besonders die Resorptionsmarker (CTX, TRAP 5b), aber auch Formationsmarker vermindert werden, finden sich unter osteoanaboler Therapie besonders deutlich erhöhte Formationsmarker (PINP, ALP), Letztere sogar unabhängig von einer vorangegangenen antiresorptiven Therapie [14]. Unter Vitamin-D-Supplementation sollte sich eine Erhöhung der 25(OH)-Vitamin-D-Werte mit konsekutiver Verminderung der PTH-Werte zeigen. Eine Osteoporosetherapie sollte daher für die Beurteilung von Messwerten unbedingt bekannt sein.

Alter und Geschlecht sind wesentliche Faktoren für die Interpretation der Knochenstoffwechselmarker, wobei während Wachstums- oder Umbauphasen deutlich erhöhte Werte zu erwarten sind. Die Unterschiede zwischen weiblichem und männlichem Knochenstoffwechsel sind seit Jahrzehnten bekannt und sollten – außer für PTH und 25(OH)-Vitamin D – in Befunden ausgewiesen werden.

Referenzbereiche und „least significant change“ (LSC) sind für die Initialdiagnostik, mittlerweile aber auch für das therapeutische Ansprechen von Knochenbiomarkern unter verschiedenen Therapieformen bekannt. Während zunächst v. a. Referenzbereiche für postmenopausale Frauen definiert wurden, gibt es nun auch für Kinder [17], prämenopausale Frauen und Männer diagnostische und therapeutische Zielbereiche. Michelsen et al. [11] haben in großen gesunden Populationen (1107 Männer, 832 prä- und postmenopausale Frauen) robuste Referenzbereiche für die Knochenstoffwechselmarker PINP, knochenspezifische alkalische Phosphatase (bone alkaline Phosphatase, BAP) und CTX erhoben.

Zwei Zugänge der Interpretation unter Osteoporosetherapie wurden zuletzt vorgeschlagen: einerseits der LSC, die kleinste signifikante Änderung in Prozent bei einem individuellen Patienten, andererseits das therapeutische RI. Diese Intervalle sind praktisch leicht umsetzbar, aber nicht alle Patienten liegen schon initial über oder unter diesen Zielbereichen, daher wird dem LSC wegen seiner individuellen Anwendbarkeit zurzeit der Vorzug gegeben [13].

Dabei wird das Versagen einer Osteoporosetherapie von der IOF als 2 oder mehrere inzidente Fragilitätsfrakturen oder das fehlende Ansprechen der Knochenstoffwechselmarker und eine signifikante Abnahme der Knochendichte definiert.

Anwendung von Knochenbiomarkerwerten in der Praxis

Therapiemonitoring und Compliance

Durch die Interpretation von Knochenstoffwechselmarkern kann die biologische Reaktion des Knochens auf eine Osteoporosetherapie direkt monitorisiert werden. Diese Laborwerte reagieren sehr rasch, meist innerhalb von Stunden/Tagen auf Medikamente, und Änderungen können mit Knochendichteänderungen und der Reduktion von Frakturaten assoziiert werden. Antiresorptiva vermindern Knochenstoffwechselmarker, insbesondere Resorptionsmarker, osteoanabole Ansätze erhöhen Knochenstoffwechselmarker, insbesondere Formationsmarker. Dies ist für alle oralen und intravenösen Bisphosphonat-Therapien ebenso nachgewiesen [4] wie für osteoanabole Therapieformen [14].

» Knochenstoffwechselmarker können ein wichtiges Hilfsmittel in der Beurteilung des Therapieerfolges sein

Die jüngste diesbezügliche Studie ist die TRIO-Studie: 172 Patientinnen wurden mit einer Kalzium-Vitamin-Basistherapie für 3 Jahre hinsichtlich dreier verschiedener Bisphosphonate randomisiert [13]. Über 70 % der Frauen erreichten den Zielbereich für CTX und PINP, ebenso viele zeigten signifikante Knochendichteunterschiede zu Nonrespondern, die kleinere Knochendichte- und Laborveränderungen aufwiesen. Beide Zugänge identifizierten die gleiche Anzahl an Respondern. Knochenstoffwechselmarker können daher ein

wichtiges Hilfsmittel in der Beurteilung eines Therapieerfolges sein.

Die bekannte Tatsache, dass Patienten besonders bei lang dauernder Medikation wie der Osteoporosetherapie eine eingeschränkte Adhärenz und Compliance aufweisen, macht Knochenstoffwechselmarker zu wichtigen Parametern zur Überprüfung einer Dauermedikation, die über eine in langen Intervallen durchgeführte Knochendichtemessung nur sehr eingeschränkt und mit der Gefahr zwischenzeitlicher Frakturen durchgeführt werden kann.

Auswahl einer Osteoporosetherapie

Therapieentscheidungen können aufgrund einer festgestellten Knochenstoffwechsellaage u. U. leichter getroffen werden, wenn etwa Patienten einen erhöhten Knochenumsatz oder aber einen wenig aktiven Knochen („adynamer Knochen“) aufweisen. So wurde etwa eine größere Reduktion nichtvertebraler Frakturen bei Patienten mit hohen PINP-Werten unter Alendronat-Therapie festgestellt [1]. Umgekehrt könnte ein niedriger Knochenumsatz eher von einer osteoanabolen Therapie profitieren.

Definition des Frakturrisikos

Eine hohe Aktivität des Knochenstoffwechsels wurde mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. So wurde u. a. in der OFEY- und der EPIDOS-Studie erhoben, dass Frauen in den höchsten Quartilen der Knochenstoffwechselmarker ein 2-fach erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zur niedrigsten Quartile hatten. Weitere Studien [9, 23] zeigten, dass individuelle Patienten mithilfe von Knochenbiomarkern als besonders frakturgefährdet identifiziert werden können, aber ein definiertes Frakturrisiko über Knochenbiomarker festzustellen ist derzeit (noch) nicht möglich. Dahingehend sind Laborwerte des Knochenstoffwechsels in der derzeitigen Leitlinie des DVO (Dachverband Osteologie; www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014) als individuelle Parameter bei der Abklärung von Patienten mit Osteoporose zu sehen.

Zukunftsaspekte

Knochenbiomarker eröffnen ein weites Spektrum von wissenschaftlichen Untersuchungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels, aber auch neue Aspekte in der Routineversorgung von klinischen Patienten. Neue Ansätze des Therapie-monitorings mit dem LSC (der kleinsten signifikanten individuellen Änderung) von Knochenbiomarkern während einer Osteoporosetherapie sind für die tägliche Praxis gut durchführbare Hilfsmittel in der Betreuung von Osteoporosepatientinnen und -patienten.

Fazit für die Praxis

- Biochemische Serummarker des Knochenstoffwechsels können alle systemisch messbaren Substanzen sein, die in die Knochenaktivität involviert sind.
- Vor allem Eiweiße aus Kollagenen und ihre Metaboliten, knochenspezifische Enzyme und Elektrolyte, aber auch das weite Spektrum von kalziotropen Hormonen haben Einzug in die (Routine-)Labordiagnostik gehalten.
- Durch die Interpretation von Knochenstoffwechselmarkern kann die biologische Reaktion des Knochens auf eine Osteoporosetherapie direkt monitorisiert werden.
- Knochenstoffwechselmarker können daher ein wichtiges Hilfsmittel in der Beurteilung des Therapieerfolges sein.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. B. Obermayer-Pietsch

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin

Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
barbara.obermayer@medunigraz.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Obermayer-Pietsch weist auf folgende Beziehungen hin: B. Obermayer-Pietsch war als Referentin für die Firmen Lilly, IDS, Biomedica und MSD tätig. V. Schwetz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

- Bauer D, Garnero P, Hochberg MC, Fracture Intervention Research Group (2006) Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 21:292–299
- Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, Myers G, Silverman S, Vesper HW, Lee D, Payette M, Randall S (2012) National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 23(10):2425–2433
- Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, Christgau S, Henriksen DB, Christiansen C (2002) Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 30(1):307–313
- Black DM, Delmas PD, Eastell R (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809–1822
- Drake MT, Srinivasan B, Moedder U, Peterson J, McCready L, Riggs BL, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik PJ (2010) Intermittent PTH treatment decreases circulating Sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):5056–5062
- Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, Obermayer-Pietsch B, Wirnsberger G, Holzer H, Dobnig H, Malluche HH (2008) Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 23(11):1850–1858
- Hall CL, Kang S, MacDougall OA, Keller ET (2006) Role of Wnts in prostate cancer bone metastases. *J Cell Biochem* 97(4):661–672
- Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3):266–281
- Johansson H, Oden A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C (2014) A metaanalysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int* 94:560–567
- Lomeo A, Bolner A (2000) Stability of several biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem* 46:1200–1202
- Michelsen J, Wallaschofski H, Friedrich N, Spielhagen C, Rettig R, Ittermann T, Nauck M, Hannemann A (2013) Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone* 57(2):399–404
- Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA (2010) 2010 Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4):1991–1997
- Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, Walsh JS, Eastell R (2015) Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int* : (Epub ahead of print)
- Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, Audran M, Barker C, Anastasilakis AD, Fraser WD, Nickelsen T, EUROFOR Investigators (2008) Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 23(10):1591–1600
- Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C (2002) Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTX): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 31(1):57–61
- Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R (2010) Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol* 162(1):1–10
- Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, Kapelari K, Falkensammer G, Griesmacher A, Finkenstedt G, Högl W (2007) Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 92(2):443–449
- Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B (2012) The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *Eur J Endocrinol* 166(6):959–967
- Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ (2007) Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol* 292:C545–C552
- Trummer O, Schwetz V, Walter-Finell D, Lerchbaum E, Renner W, Gugatschka M, Dobnig H, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B (2012) Allelic determinants of vitamin D insufficiency, bone mineral density, and bone fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 97(7):E1234–E1240
- Ullbing M, Obermayer-Pietsch B (2015) MicroRNAs in bone, overview and clinical significance. *Osteologie* 24:219–224
- Ureña Torres P (2006) The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int* 70(2):240–243
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA, IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group (2011) Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 22(2):391–420
- Whyte MP (2010) Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann NY Acad Sci* 1192:190–200

BÄK: Weniger Behandlungsfehler

Insgesamt 2.132 Behandlungsfehler sind Ärzten im vergangenen Jahr unterlaufen. Die Zahl ärztlicher Kunstfehler lag damit leicht unter dem Wert von 2014, als 2.252 Fehler bestätigt wurden, berichtet die Bundesärztekammer (BÄK). Davon wurde in 1.774 Fällen ein Behandlungsfehler oder Risikoaufklärungsmangel als Ursache für einen Gesundheitsschaden ermittelt, der einen Anspruch des Patienten auf Entschädigung begründete. Wie in den vergangenen Jahren auch waren im Klinikbereich vor allem die Fachbereiche Unfallchirurgie/Orthopädie (1.933 Anträge) und Allgemeinchirurgie (952) betroffen, gefolgt von Innerer Medizin (541 Anträge). Die häufigsten Diagnosen, die zu den Behandlungsfehlervorwürfen führten, waren Knie- und Hüftgelenkarthrosen sowie Unterschenkel- und Sprunggelenkfrakturen. In 358 Fällen lag ein Behandlungsfehler oder Aufklärungsmangel vor, der jedoch keinen kausalen Gesundheitsschaden zur Folge hatte. In rund 90 Prozent der Fälle akzeptierten laut BÄK beide Parteien die Streitschlichtung. Ihren Angaben zufolge wurden im vergangenen Jahr 7.215 Sachentscheidungen (Vorjahr: 7.751) getroffen, insgesamt seien 11.822 Anträge eingegangen. Gemessen an der Gesamtzahl der Behandlungszahlen – 2014 waren es im ambulanten Bereich 688 Millionen Fälle, im stationären Bereich mehr als 19 Millionen – liegt die Zahl der festgestellten Behandlungsfehler aber im Promillebereich, so die BÄK.

Quelle: Bundesärztekammer,
www.bundesaerztekammer.de